

## Anti-tumor medicament

### Abstract

An anti-tumor medicament comprises ginseng saponin as an effective agent. The ginseng can be Panax ginseng (Panax ginseng C.A. MEYER), Bamboo ginseng (P.japonicus C.A. MEYER), American ginseng (P. quinquefolius LINNE), or Sanchi ginseng (P. pseudo-ginseng WALICH, or P. notoginseng BURKILL), preferably Panax ginseng. The Panax ginseng is sequentially extracted in heated ethanol, water-saturated n-butanol, methanol, and ethanol. In addition, the medicamen can be used in treating gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer, ovarian cancer, oral cancer, esophageal cancer, gall bladder cancer, extra-hepatic bile duct cancer, pancreatic cancer, kidney cancer, prostate cancer, parathyroid cancer, lung cancer, brain tumor, hepatoma, thyroid cancer, cutaneous carcinoma, or other tumors.

⑬日本国特許庁  
公開特許公報

⑪特許出願公開  
昭53—91109

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 35/78

識別記号  
ADU

⑥日本分類  
30 A 31  
30 H 52

庁内整理番号  
6617—44  
5727—44

④公開 昭和53年(1978)8月10日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

④抗腫瘍剤

大阪府南河内郡狹山町大野台 2  
丁目27—5

①特 願 昭52—5491

②出 願 昭52(1977)1月20日

⑦発明者 有地滋  
大阪市淀川区西中島1丁目11—  
6 メゾン淀川913  
同 久保道德

⑧発明者 林輝明

大阪市旭区高殿1の2の2

⑨出願人 株式会社小城忠治商店  
大阪市東区道修町3丁目5番地

⑩代理人 弁理士 野河信太郎

明 細 書

1. 発明の名称

抗 腫 瘍 剤 Ginseng

2. 特許請求の範囲

1. 薬用ニンジン<sup>Ginseng</sup>のサポニン成分を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

2. 薬用ニンジンがオタネニンジン(パナックス・ギンゼン<sup>Ginseng</sup>、シー・エー・メイヤー)、トチパニンジン(パナックス・ヤポニカス、シー・エー・メイヤー)、アメリカニンジン(パナックス・キンキユホリウム、リンネ)、三七ニンジン(パナックス・ブソイド・ギンゼン<sup>Ginseng</sup>、ワーリツヒまたはパナックス・ノトギンゼン<sup>Ginseng</sup>、パーキル)である特許請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

3. 薬用ニンジンがオタネニンジンである特許請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

4. 薬用ニンジン<sup>Ginseng</sup>のサポニン成分が特許請求の範囲第2項または第3項記載のニンジンよりの抽出物である特許請求の範囲第2項または第3項記載の抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は薬用ニンジン中に存在するサポニン成分を有効成分として含有する抗腫瘍剤に関する。

薬用ニンジン中、特にウコギ科(Araliaceae)に属するオタネニンジン(パナックス・ギンゼン<sup>Ginseng</sup>、シー・エー・メイヤー、Panax ginseng C. A. MEYER)は一名チヨウセンニンジンと呼ばれ、古来より強壮、強精、消炎、利尿、血圧降下、抗糖尿病の薬剤として用いられてきたことは広く知られるところである。近時、これらの薬効が、チヨウセンニンジン中のサポニン成分によるのではないかとの研究が進められている。しかしながらこのサポニン成分が抗腫瘍作用、制ガン作用を有することは全く知られていない。

この発明は、薬用ニンジン中のサポニン成分が意外にも抗腫瘍作用(ガンを含む)を有するという新しい知見に基づいてなされたものである。

この発明の一つの観点によれば、薬用ニンジン<sup>Ginseng</sup>のサポニン成分を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供するものである。

この発明におけるサポニン成分を含有するニンジンとしては、オタネニンジンが最も好ましいものである。その他、これと同様植物であるトチバニンジン(パナツクス・ヤポニカス、シー・エー・メイヤー、Panax japonicus C.A. MEYER)、アメリカニンジン(パナツクス・キンキユホリウム、リンネ、Panax quinquefolium LINNE)、三七ニンジン(パナツクス・ブソイド・ギンゼング、ワーリツヒ Panax pseudo-ginseng WALICH またはパナツクス・ノトギンゼング・バーキル、Panax notoginseng BURKILL)が挙げられる。

この発明のサポニン成分は、上記のごときニンジンを原料として、その生薬から抽出分離、精製するかまたは上記のごときニンジン根の根茎切片を組織培養し、次いで抽出分離、精製することによつて得ることができる。なおこの発明で単に「サポニン成分」と称する場合は、これらの方法によつて得られる実質的にサポニン類のみからなる混合物をいう。

ある。サポニン成分の全体の性状としては、いずれも黄白色〜かつ色の粉末で苦味を有し、水、メタノール、希メタノールに易溶、エタノールに可溶、クロロホルム、エーテル、四塩化炭素に不溶である。また酸加水分解によつて必ず水可溶部からブドウ糖が得られ、水不溶部からパナキサジオール( $C_{30}H_{52}O_3$ , mp 205℃)および/または、パナキサトリオール( $C_{30}H_{52}O_4$ , mp 238~239℃)が得られる。

また組織培養によりサポニンを得るには例えばノツブ(Knop)培養液(硫酸カルシウム1000mg/l、硝酸カリウム250mg/l、硫酸マグネシウム250mg/l、第1燐酸カリウム250mg/l)500ml、ヘラー(d'Heller)のミネラル液1ml/l、ブドウ糖5%、ビタミンB $10^{-6}$ g/l、ナイネチン $10^{-6}$ g、寒天1%よりなる培地にニンジン根の根の組織片を入れ、26℃に保つて培養増殖せしめ、ニンジンカルスを得る。次いでこのカルスを同一の培地を用いて大量増殖させ、このものを前記した抽出法と同様にして抽出精製すること

ニンジン根の生薬からサポニン成分を得る方法としては例えば次のような方法で得ることができる。すなわち、原料となるニンジンを脱脂せずに、あるいは通常の脂溶性有機溶媒を用いて脱脂後、水または低級脂肪族アルコール類あるいは含水低級脂肪族アルコールを用いてその有効成分を抽出し、抽出液を蒸発濃縮して抽出エキスとする。これをn-ブタノールに溶解し、該溶解液に水を加えて振盪した後静置して不溶物質を除去し、n-ブタノール層を蒸発乾固する。残留物を低級脂肪族アルコールに溶解後、エーテル中に攪拌注入して得られた析出物を回収すればよい(特公昭48-5016号参照)。

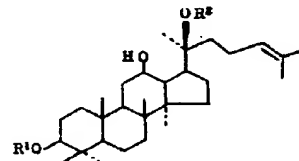
このようにして得られた抽出物は実質的にサポニン成分のみを含むものであつて、そのままこの発明の有効成分として使用できる。

この発明によるサポニン成分は、原料とする薬用ニンジン根の種類や栽培年数によつて構成される成分の種類・量に若干の差があるが、後述するとき式(I)(II)および(III)の化合物を含有するもので

によつてサポニン成分を得ることができる。

また、この発明におけるサポニン成分中には次の式(I)または(II)で表わされるギンゼノサイド(ginsenoside)類の少なくとも一種類が含まれ、必要により式(III)で表わされる $\beta$ -D-グルコピラノシルオレアネート-(3)- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルクロノピラノシドがさらに含まれている。

式(I):

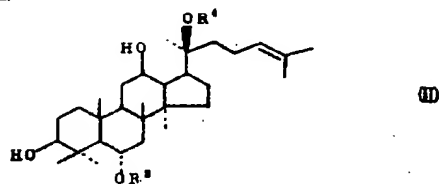


(I)

式中、 $R^1$ は $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示し、 $R^2$ は $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、 $\alpha$ -L-アラビノピラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、 $\beta$ -D-キシロピラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グル

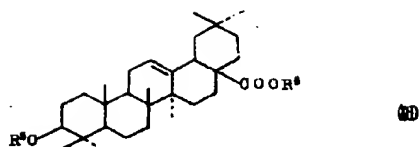
コピラノシル基、 $\alpha$ -L-アラビノフラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基または $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示す。

式(III)：



式中、 $R^3$ は $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、 $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基または $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示し、 $R^4$ は水素原子または $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示す。

式(IV)：



式中、 $R^5$ は $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示し、 $R^6$ は $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基を示す。

式(I)および式(III)で表わされるサポニンはトリテルペンのダマンラン系配糖体に関するサポニンである。これら式(I)および式(III)のサポニンは、現在のところ薬用ニンジンの中に特異的に含まれることが判明しているもので、この発明による抗腫瘍剤としての薬理活性の主体を構成するものと考えられる。

式(I)で表わされる化合物の個々の具体名としては、20S-プロトパナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-[0- $\beta$ -D-グ

ルコピラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシド](ギンゼノサイド  $Rb_1$ )、20S-プロトパナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノピラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシド](ギンゼノサイド  $Rb_2$ )、20S-プロトパナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-[0- $\alpha$ -L-アラビノフラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシド](ギンゼノサイド  $Rc$ )、20S-プロトパナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-[0- $\beta$ -D-キシロピラノシル(1→6)- $\beta$ -D-グルコピラノシド](ギンゼノサイド  $Rb_3$ ) および 20S-プロトパナキサジオール-3-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシド](ギンゼノサイド  $Rd$ )が挙げられる。

式(III)で表わされる化合物の具体名としては 20S-プロトパナキサトリオール-6-[0- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド(ギンゼノサイド  $Re$ )、20S-プロトパナキサトリオール-6-0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド(ギンゼノサイド  $Rf$ )、20S-プロトパナキサトリオール-6-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド(ギンゼノサイド  $Rg_1$ )、20S-プロトパナキサトリオール-6-0- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド(ギンゼノサイド  $Rg_2$ )および 20S-プロトパナキサトリオール-6-[0- $\beta$ -D-グルコピラノシル(1→2)- $\beta$ -D-グルコピラノシド]-20-0- $\beta$ -D-グルコピラノシド(ギンゼノサイド 20-グルコ-Rf)が挙げられる。

なおオタネニンジン中には前述した式(I)、(III)および(IV)の構造式を有するサポニンの他に、式(II)

の骨格を有すると考えられるギンゼノサイド Ra と称せられている構造未定のサポニンおよび式(III)の骨格を有すると考えられるギンゼノサイド Rb と称せられている構造未定のサポニンも含まれており、これらの物質もこの発明のサポニン成分に含まれる (Chem Pharm Bull., 22(2), 421~428 (1974) および薬学雑誌 94(2), 252~260 (1974) 参照)。

前述した個々の化合物は、前述のごみくして得られたサポニン成分をたとえばクロロホルム/メタノール/水系あるいはn-ブタノール/酢酸/水系の展層溶剤を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどにより各構成サポニンに分離、精製することによつて得ることができる。しかしながら、経済的見地から個々の構成サポニンに分離して使用するより、混合物として用いた方が好ましい。

サポニン成分はヒトに対する抗腫瘍剤として極めて有用なものであり、適用範囲が広く、かつ副作用がほとんど認められない。

外用散剤、シツプ剤、坐薬、噴霧剤、滋養洗眼剤、乳剤などの形で外用であつてもよい。ここに使用される固体または液体の賦形剤としては、当該分野で公知のものが使用される。ただ前述したような1回の投与量に必要なこの発明の化合物を含むように製剤化するのが望ましい。

いくつかの具体例を挙げると散剤、その他の内服用粉末剤における賦形剤としては、乳糖、澱粉、デキストリン、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、合成および天然ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、乾燥酵母などが挙げられ、外用散剤の場合は酸化亜鉛、タルク、澱粉、カオリン、ホウ酸末、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、次没食子酸ビスマス、硫酸アルミニウムカリウム末などが挙げられる。液剤における賦形剤としては水、グリセリン、プロピレングリコール、単シロップエタノール、脂肪油、エチレングリコール、ポリエチレングリコ

この発明における抗腫瘍剤の投与量は病状に応じて異なるが、成人に対する内服の場合、サポニン成分として1日あたり50~1000mg、好ましくは100~300mgを2~3回に分けて投与することによつて効力を発揮することができる。また外用の場合は1~10%親水軟膏または疎水軟膏の形で用いる。適用範囲としては胃癌、直腸癌、乳癌、子宮癌、口腔癌、食道癌、胆癌、胆管癌、胆道癌、膀胱癌、腎臓癌、前立腺癌、亜性甲状腺癌、肺癌、脳腫瘍、肝臓癌、舌癌、胸腺腫、皮膚癌、肉腫などガンを含めたほとんどあらゆる腫瘍に対して有効である。

この発明による抗腫瘍剤は、この発明のサポニン成分単体、またはサポニン成分と固体もしくは液体の賦形剤とからなるものである。そして投与方法ならびに投与の剤型としては、通常、散剤、錠剤、乳剤、カプセル剤、茶剤、顆粒剤、液剤(酒精剤、テンキ剤、流エキス剤、シロップ剤などを含む)などの内服の形がある。また注射剤、点滴剤の形で体内注入するか、あるいは軟膏剤、液剤

ール、ソルビトールなどが挙げられる。さらに軟膏剤の場合には脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、グリセリン、ミツロウ、モクロウ、パラフィン、流動パラフィン、樹脂、高級アルコール、プラスチック、グリコール類、水、界面活性剤などを組み合わせてつくつた疎水性基剤あるいは親水性基剤(乳剤性基剤、水溶性基剤および懸濁剤性基剤を含む)が賦形剤として使用される。

一方、この発明によるサポニン成分の毒性はマウスに腹腔内投与した場合、LD<sub>50</sub>は637mg/kgで著しく毒性が少なく、しかも溶血作用は認められなかつた。

次にこの発明による製造例および治験例を述べる。

#### 製造例

オタネニンジン(4年生)の乾燥根10kgを細切し100ℓづつのメタノールで3時間づつ3回加熱抽出し、抽出液を合して10ℓまで濃縮した。濃縮液を100ℓのエーテル中に攪拌しながら徐々に少量ずつ注入し、析出物を分取した後、エー

テル臭のなくなるまで乾燥した。生成物を10gの水飽和ロブタノールを用いて約1時間ずつ3回蒸気浴上で攪拌しながら溶解させた。得られた溶液を3gのロブタノール飽和水を用いて3回水洗して夾雑する糖類や色素を水に移行させて取り除き、分離した水飽和ロブタノール層を80℃以下で減圧蒸留、乾固した。残留物を3gのメタノールに溶かし、60gのエーテル中に攪拌下に注入した。1日静置後、析出物を分別し、60℃以下で減圧乾燥してニンジンサポニン260gを得た。

このようにして製造したニンジンサポニンを使用して次の治験例を得た。

#### 治験例1

62才男子、病理組織学的に胃癌の診断を受けたが、胃摘除術を拒否したため手術せず、1日当り200mgのニンジンサポニンを2回に分けて空腹時、投与した。投薬開始時、体重36kg、赤血球数415万、白血球数6600、顔面蒼白で心窩部痛激しく触診にて腫瘤を認めた。投薬1ヶ月后心窩部

腹痛が緩和し始め、半流食ではあるが摂取量の増加が見られた。投与後5週で体重は1kg増加し腹痛は時々感ずる程度にまで軽快したが、排便前の痛みは軽快せず又食後の嘔吐感にも余り著変は見られなかった。

#### 治験例3

44才女子、乳癌で第1腰椎への転移が認められ、腰痛が激しく、歩行困難を訴えていた。ニンジンサポニン療法として、ニンジンサポニン1日当り100mgを2回に分けて空腹時、投与した。投与開始時、赤血球数380万、白血球数6000、赤血球沈降速度1時間値20、2時間値46であつた。投薬1週后に腰痛がやや軽快し、顔色も良くなり始め、5週后には痛みが完全に消失し、歩行可能となつた。この時赤血球数400万、白血球数6400、赤血球沈降速度1時間値16、2時間値36であつた。また骨転移部のX線検査所見で、転移の進行は全く観察されなかった。ニンジンサポニン投与開始以後、食欲の増進を認めたが体重には変化が見られなかった。また5週間の

特開 昭53-91109(5)  
痛は消失し、体重41kgと増加した。顔色も良くなり胃透視にて小さいニツシエを認めるのみとなり潰瘍と診断された。さらに1ヶ月投与后には、疲労感が全くなり、食欲も増加し体重42.5kgとなる。この時内視鏡検査及び生検では潰瘍の痕跡を認めるのみとなり、腹痛部生検でも悪性所見は全く見られなかった。人蔘サポニン投与后、自他覚症状及び検査所見において、人蔘サポニンによる急性、亜急性の毒性を暗示するものは全くなく、2ヶ月の投与にて極めて著効を示した例である。

#### 治験例2

52才女子、癌性腹膜炎を伴った胃癌の患者。癌は胃全体に広まり、腹膜、脾臓、シユニツツラ及び小腸へ浸潤しており、切除術が不可能な症例である。自覚症状として腹痛及び食后嘔吐感を訴えており、便秘がちで排便前には特に腹痛が強かつた。顔面は蒼白で極めて衰弱の激しい症例であつたのでニンジンサポニン1日当り、200mg2回に分けて空腹時、投与した。投与後2週でやや

投与期間中、ニンジンサポニンによる副作用を暗示する自他覚症状は全く認められなかった。

#### 治験例4

62才男子、腹腔内転移を伴う直腸癌の患者。臍部に腫瘤を触知し、自覚症状として腰痛及び排便時肛門部の痛みを訴えていた。赤血球数415万、白血球数7300、X線検査で肺への転移は認められなかった。治験例1、3と同様にニンジンサポニン1日あたり100mgを2回に分けて空腹時に投与した。投与4週后には、腰痛が緩和し始め、食欲も増加し始めた。しかし排便時の肛門部の痛みは軽快しなかった。この時、赤血球数439万、白血球数8900でリンパ球の増加が観察された。この時から投与量を1日当り200mg(2回)に増量しさらに4週間の連続投与を行なつた結果、臍部の腫瘤は、わずかに触知される程度にまで縮少し腰痛は完全に消失した。

代理人 弁理士 野 河 信 太 郎